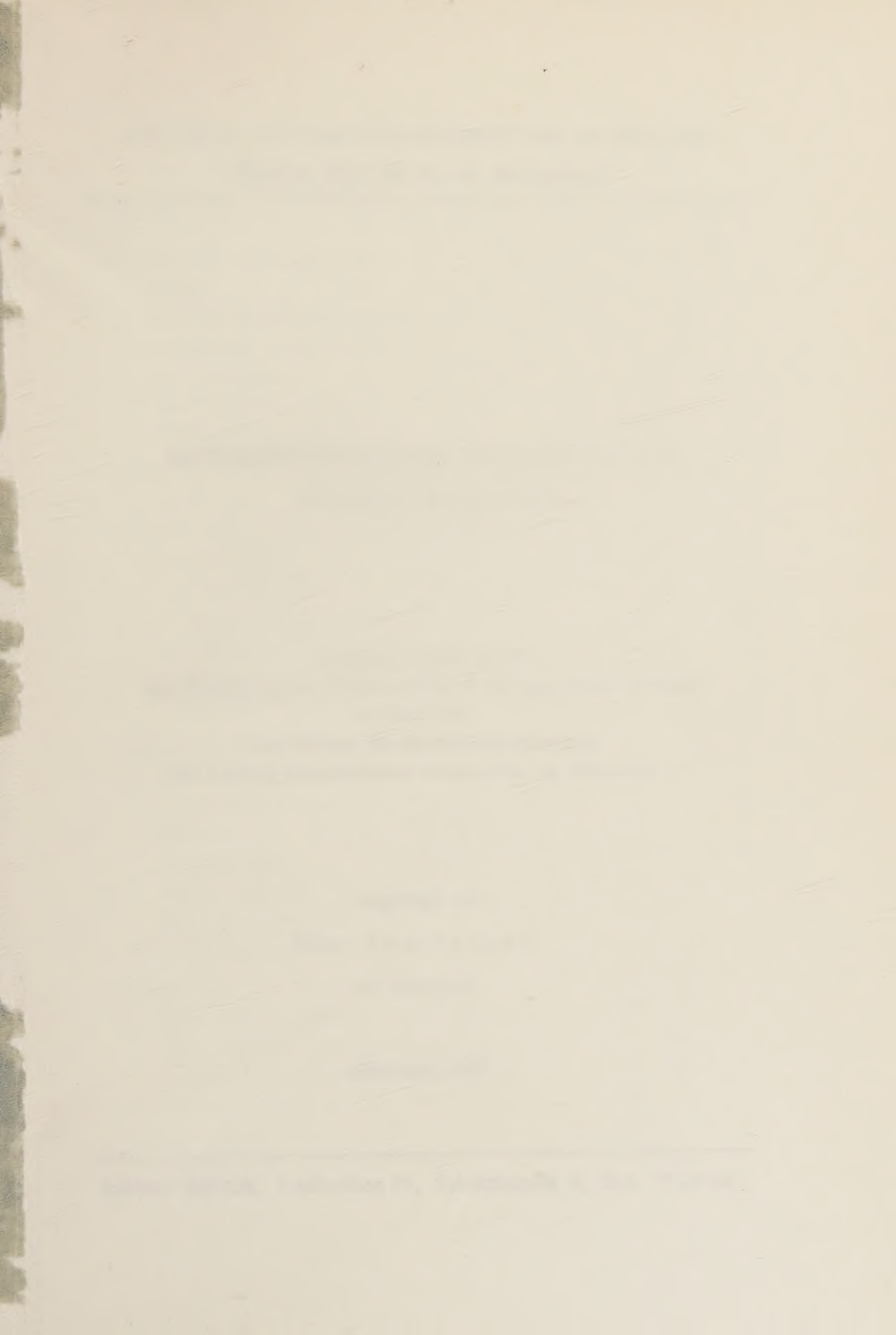
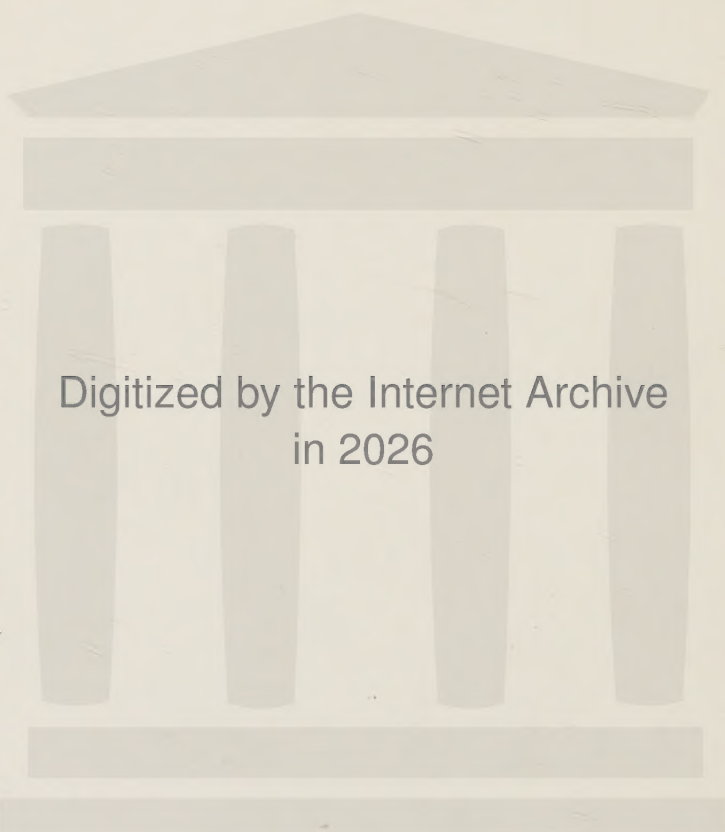


BLUTGERINNUNGSSTUDIEN AN RATTEN
VOR UND WÄHREND DER TRAGZEIT

Klaus Remberger

1967





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554020_0070

AUS DER 1. UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK IN MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Bickenbach

BLUTGERINNUNGSSTUDIEN AN RATTEN VOR UND
WÄHREND DER TRAGZEIT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus Remberger
aus München

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. H. Ludwig
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Bickenbach
Dekan:	Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 6. 6. 1967



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	5
MATERIAL UND METHODE	6 - 11
Tiere	6
Die Thrombelastographie	7 - 8
Meßgrößen und Statistik	7 - 9
Blutentnahme	9 - 10
Thrombozytenzählung	11
Fibrinogenbestimmung	11
FEHLERQUELLEN UND KRITIK DER METHODE	12 - 14
Fehlerquellen in der Blutentnahmetechnik	12 - 13
Fehlerquellen von Seiten der Tiere	13
Alter und Gewicht	13
Nahrung	13
Thrombozyten-Tagesschwankungen	13
Narkose	13
psychischer Stress	13
Anzahl der Foeten	14
EINFLÜSSE DER GERINNUNGSFAKTOREN AUF DIE TEG - KURVE	15 - 17
Thrombozyten	16
Fibrinogen	16
Prothrombin	16
Thrombokinas	17
Weitere Faktoren	17
Fibrinolyse	17
ERGEBNISSE	19 - 28
TEG - Werte nicht trächtiger Tiere	19 - 20
TEG - Werte trächtiger Tiere	21 - 23
Vergleich mit menschlichen Werten	23 - 25
Thrombozyten	26
Fibrinogen	26
Streuung und mittlerer Fehler	26 - 28

	Seite
ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	29
DISKUSSION	30 - 31
SCHLUSSZUSAMMENFASSUNG	32
TABELLEN	33 - 37
LITERATUR	40 - 43
LEBENS LAUF	

EINLEITUNG

Um neue pharmakologische Substanzen, die in Gerinnung und Fibrinolyse eingreifen, genauer auf ihre Wirksamkeit und die zugrunde liegenden Mechanismen prüfen zu können, werden häufig Tierversuche mit Ratten vorgenommen. Es erschien uns daher nötig, Untersuchungen anzustellen über die normalen Blutgerinnungs- und Fibrinolyseeigenschaften nicht trächtiger und trächtiger Ratten, umso mehr, als aus der Literatur außer der Blutungszeit, der Gerinnungszeit und der Thrombozytenzahl keine weiteren Werte bekannt sind, die Aufschluß über die Gerinnungsverhältnisse der Ratten geben könnten.

Als Methode, zusammenfassende Aussagen über den gesamten Gerinnungsvorgang machen zu können, wählten wir die Thrombelastographie nach HARTERT (1948 und ff). Aufgabe dieser Arbeit ist es, die thrombelastographischen Normalwerte trächtiger und nicht trächtiger Tiere zu ermitteln.

Dabei berücksichtigten wir vor allem folgende Fragen:

- I) Wie ändert sich die Blutgerinnung während der Tragzeit?
- II) Kann man die gefundenen Werte mit den beim Menschen bekannten Werten und Veränderungen in Beziehung setzen?
- III) Inwieweit sind daher Ratten für die experimentelle Haemostaseologie geeignet?

MATERIAL UND METHODE

1) TIERE

Zu den Untersuchungen wurden Wistar-Inzuchtstämme von Albino-Ratten verwendet. Die Ernährung der Tiere erfolgte gleichbleibend mit Laboratorium-Standard-Futter⁺, zu dem sie freien Zugang hatten.

Es handelte sich ausschließlich um junge, gesunde, nicht trächtige, bzw. erstmalig trächtige Tiere von einem Durchschnittsgewicht von 250 Gramm.

Der Konzeptionstermin wurde durch den Nachweis von Spermien im Vaginalabstrich bestimmt und nach den Versuchen durch Laparotomie bestätigt.

Wir stellten fest, daß die Implantation des befruchteten Eis in der Decidua am 5. Tag beginnt, und gegen den 7./8. Tag abgeschlossen ist. Diese Daten stimmen überein mit den Angaben von FARRIS und GRIFFITH (1962). Daher wurden erst ab diesem Termin trächtige Ratten zu den Untersuchungen herangezogen.

Die Gewichtszunahme des Einzeltiers während der gesamten Tragzeit betrug durchschnittlich 80 Gramm.

Wir untersuchten 150 Tiere, von denen 55 aus Gründen, die später noch genauer dargelegt werden, nicht zu den für das Gesamtergebnis wichtigen Berechnungen herangezogen werden konnten.

Dabei teilten wir die Tiere in folgende 4 Gruppen ein:

- I) Nicht trächtige Tiere
(Mittelwerte aus 35 Versuchen)
- II) Tiere vom 4. bis 10. Tag der Tragzeit
(Mittelwerte aus 20 Versuchen)
- III) Tiere vom 11. bis 18. Tag der Tragzeit
(Mittelwerte aus 20 Versuchen)
- IV) Tiere vom 20. bis 22. Tag der Tragzeit, d. h. Tiere, die unmittelbar vor dem Werfen standen (bei einer durchschnittlichen Tragzeit von 21 Tagen).

⁺ Zusammensetzung des Futters: Gesamteiweiß 22.4%, verdauliches Eiweiß 21.3%, Fett 4.4%, Linolsäure 1.8%, Fasern 13.2%, Gesamt-Mineralien 5.8%, Ca 0.84%, P 0.44%, K 1.54%, Mg 0.41%, Na 0.32%, Spurenelemente und Vitamine.

2) DIE THROMBELASTOGRAPHIE

Die früher benutzten Methoden einer objektiv meßbaren Erfassung des gesamten Gerinnungsvorgangs sind auf einzelne physikalische Eigenschaften des Blutes zurückzuführen, die sich quantitativ während des Gerinnungsablaufes ändern, wie z. B. Strahlendurchgängigkeit (KLINKE 1931) oder elektrische Leitfähigkeit (ZIEGLER 1944), die jedoch nicht primär in Zusammenhang mit der Entstehung des Thrombus stehen und somit auch keine gültigen Aussagen über die Gerinnungsbereitschaft des Blutes oder die wichtigsten Eigenschaften des Thrombus erlauben.

HARTERT führte 1948 mit der Thrombelastographie eine Untersuchungsmethode ein, die den Gerinnungseintritt, den Gerinnselaufbau, die Gerinnselfestigung und die Fibrinolyse registriert. Der Apparat arbeitet automatisch und schützt somit vor Fehlermöglichkeiten.

Es wird die Scherelastizität oder Kontaktionsspannung (HARTERT 1952) bzw. die mechanisch geleistete Arbeit (LEROUX 1957) des sich bildenden Thrombus laufend gemessen und photokymographisch auf einen Film registriert. Die Gerinnselfestigkeit wird als funktionell wichtigstes Kriterium des Thrombus erfaßt.

Meßpunkte und -größen werden nicht immer einheitlich angegeben. Im allgemeinen beschränken sich die meisten Autoren jedoch auf die Reaktionszeit r , die Gerinnselbildungszeit k und die Maximalamplitude m_a , bzw. die Maximalelastizität m_e (s. Abb. 1). Genauere Einzelheiten über den Thrombelastographen und seine Normalwerte finden sich in speziellen Veröffentlichungen (HARTERT 1948 und ff, LEROUX 1957, DE NICOLA 1955 und ff.).

Zu den Untersuchungen verwendeten wir den von der Firma Fritz Hellige hergestellten Thrombelastographen nach HARTERT.

Es wurde gemessen:

Die Reaktionszeit r , die Gerinnselbildungszeit k , die Maximalamplitude m_a und die Zeit bis zum Auftreten der Maximalamplitude t_{ma} .

Die maximale Thrombuselastizität errechnet sich aus m_a nach der Formel

$$m_e = \frac{100 m_a}{100 - m_a}; \text{ (nach HARTERT 1951).}$$

Ferner wurden berechnet der Index nach FISCHER, DURAFFOURD und DELLA SANTA (1954) und der Index nach CAPPELLETTI (1958).

Von diesen Meßgrößen berechneten wir den arithmetischen Mittelwert $\bar{x}$,



Abb. 1 Normalkurve eines Thrombelastogramms:

Die Einfüllzeit erstreckt sich vom Beginn der Blutentnahme bis zum Einschalten des Apparates. Die Reaktionszeit ist die Zeit vom Augenblick der Aktivierung des Gerinnungssystems bis zum Auseinanderweichen der beiden Kurvenschenkel um 1 mm. Die Gerinnungsbildungszeit k erstreckt sich von diesem Punkt bis zu einer Distanz der Kurvenschenkel um 20 mm. m_a ($a = \max$) ist die maximale Entfernung der Kurvenschenkel ausgedrückt in mm. Die Zeit vom Beginn der Blutentnahme bis zum Erreichen der Maximalamplitude nannten wir t_{ma} .

die mittlere quadratische Abweichung σ , den mittleren Fehler des Mittelwertes $\sigma_{\bar{x}}$, den Variationskoeffizienten V , und die mittlere Abweichung der Differenz σ_{Δ} zwischen den Gruppen I und IV. Dazu wurden

folgende Formeln verwendet: ⁺

$$\bar{x} = \frac{\sum x^i}{n};$$

$$\sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}};$$

$$\sigma_{\Delta} = \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}};$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum x^i}{n} - x^2};$$

$$V = \frac{100 \sigma}{\bar{x}};$$

Wegen ihres entscheidenden Einflusses auf das Thrombelastogramm (TEG) wurden aus allen vier Gruppen die Mittelwerte von Thrombozytenzahl und Fibrinogenmenge bestimmt.

3) BLUTENTNAHME

Zu Beginn des Versuchs wurden die Tiere leicht mit Äther narkotisiert und dann nach der Methode von BURHOE (1940) herzpunktiert. Zur Punktion verwendeten wir innenpolierte V₂A - Stahl-Kanülen und neue sterile Mono - Spritzen aus Plastik. Dieses Kunststoffmaterial weist zwar eine höhere Oberflächenaktivität als V₂A - Stahl auf, jedoch führt es zu keiner wesentlichen Aktivierung des Gerinnungssystems (HARTERT 1962).

Bei der transthorakalen, indirekten Methode wird mit dem Finger der Punkt der stärksten Herzpalpitation am linken Sternalrand festgestellt (zwischen 3. und 5. Rippe) und an dieser Stelle durch die Brustwand nach medial und dorsal gestochen. Auf diese Weise gelangt man in den rechten oder linken Ventrikel. Der Stich und das Aufziehen des Blutes müssen schnell und ziel-sicher erfolgen, damit möglichst wenig Gewebsthrombokinase frei wird und aktivierend auf das Gerinnungssystem einwirken kann. Wurde der Ventrikel verfehlt und mußte daher zweimal gestochen werden, so zeigten sich verfälschte Ergebnisse (s. Abb. 2). Sie wurden nicht für die Mittelwertsbe-rechnungen verwendet.

Bei der direkten Methode wurde der Thorax mit der Schere eröffnet, größere Blutungen wurden vermieden, vorsichtig das Pericard von der vorderen Thoraxwand abgelöst und unter Sicht in den Ventrikel eingestochen. Wa-ren für die parallel laufenden Fibrinogenbestimmungen Blutmengen über

⁺ Aus FREUDENBERG K., Grundriß der med. Statistik.
Friedrich Karl Schattauer Verlag, Stuttg., 1962.

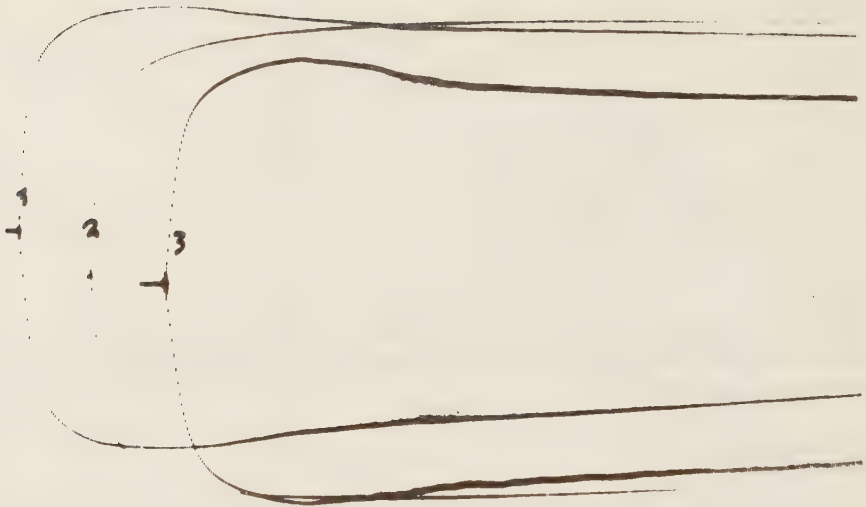


Abb. 2 TEG von nicht trächtigen Ratten bei erheblicher Aktivierung des Gerinnungssystems:

Bei Kurve 1 und 2 wurde mehrfach punktiert, bei Kurve 3 hatte das Blut Kontakt mit dem benetzbaren Kanülenkonus. Die Werte für r liegen zwischen 45 sec und 2 1/2 min, für k zwischen 20 und 50 sec, für m_a zwischen 75 und 80 mm.

Bei allen 3 Kurven ist das Phaenomen der Pseudofibrinolyse (Abrißphaenomen) erkennbar.

(Vgl. auch Tab. 1 und Text!)

5 ml nötig, so punktierten wir direkt unter Sicht. Bei den übrigen Versuchen verwendeten wir die indirekte Methode um die Tiere am Leben zu erhalten. Beide Methoden wurden bei allen 4 Gruppen in gleicher Weise durchgeführt. Sie führten zu denselben Ergebnissen.

Es wurde ungefähr 0,5 ml Blut aufgezogen und gleichzeitig damit die Stoppuhr in Gang gesetzt. Hierauf wurde die Kanüle von der Spritze genommen, die ersten Tropfen verworfen und die auf 37°C vorgewärmte Cuvette mit Blut aufgefüllt. Einsetzen der Cuvetten in das TEG, in Gang setzen des Apparates und Übersichten des Blutes mit Paraffin erfolgte genau nach den Angaben von HARTERT. Die Einfüllzeit (s. Abb. 1) konnte mit dieser Methode immer kürzer als 30 Sekunden gehalten werden.

4) THROMBOZYTENZÄHLUNG

Zur Thrombozytenzählung verwendeten wir eine von FEISSLY und LÜDIN (1949) angegebene Methode. Wir modifizierten diese Methode, indem wir anstatt Cocainchlorhydratlösung Novocainlösung verwendeten. 0,5 mm³ Blut wurden in einer Leukopipette aufgezogen und mit der zweiprozentigen Novocainlösung 200-fach verdünnt. Die Auszählung erfolgte in der Zählkammer nach Neubauer 1 Stunde nach Beginn des Versuchs. Um genaue Ergebnisse zu erhalten, wurden Doppelzählungen ausgeführt.

5) FIBRINOGENBESTIMMUNG

Wir bestimmten den Fibrinogengehalt des Rattenblutes mit der Biuret - Methode nach GOA aus 3,8 % - Na - Citratplasma in einer Verdünnung von 10 : 1. Es wurden drei Einzelmessungen pro Ratte ausgeführt. Die Ablesung der Werte erfolgte im Eppendorf - Extinctionsphotometer.

FEHLERQUELLEN UND KRITIK DER METHODE

1) BLUTENTNAHME:

Nachdem die Thrombelastographie von HARTERT publiziert und für gerinnungsphysiologische Untersuchungen verwendet wurde, erkannte man bald, daß die Methode der Blutentnahme wesentliche Bedeutung für das Ergebnis aus Nativblutuntersuchungen hat. HARTERT (1962) wies darauf hin, daß das Nativblut - TEG der Physiologie des Gerinnungsablaufes am nächsten kommt, wenn auch für klinische Zwecke das Citratplasma - TEG geeigneter erscheint. (Dies ergibt sich aus Gründen der praktischeren Handhabung, des Transportes und der Aufbewahrung des "stabileren" Citratblutes.) Wir wählten zur Bestimmung von Normkurven das Nativblut - TEG, da bei der Verwendung von Citratblut oder -plasma überdies Verkürzungen von r und k bis zur Hälfte der Nativblutwerte auftreten (HARTERT 1962). Wir sind uns jedoch im Klaren darüber, daß bei der von uns angewandten Methode eine zusätzliche, wenn auch geringe Aktivierung durch Oberflächen (Kunststoffspritzen) eintreten kann und durch die Punktion des Herzmuskels geringe Mengen von Gewebsthrombokinasen freiwerden. Dadurch wäre die Möglichkeit eines erhöhten Plättchenzerfalles und einer beschleunigten Aktivierung des hyperkoagulablen Gerinnungssystems der Ratte gegeben. Da jedoch (abgesehen von Citratplasma, s. o.) eine andere Methode, wie z.B. Ausfließenlassen aus der Kanüle etc., bei Ratten rein technisch nicht zu bewältigende Schwierigkeiten ergibt, mußten wir diese möglicherweise auftretende Fehlerkomponente in Kauf nehmen. Sie kann sich in den Ergebnissen jedoch nicht entscheidend bemerkbar machen, da alle Versuche unter denselben Bedingungen verliefen und mit demselben systematischen Fehler behaftet sind.

Alle Versuche, bei denen wir eine erhöhte Benetzbarkeit der Versuchsgelände und eine damit verbundene erhöhte Oberflächenaktivität sicher feststellen konnten, (z.B. durch Luftblasen, Schaumbildung, Kontakt mit benetzbaren Oberflächen wie Kanülenkonus, Cuvettenrand etc.) wurden nicht zur Berechnung der Mittelwerte herangezogen, ebenso Versuche, bei denen die Tiere mehrfach punktiert werden mußten. Wie sehr die Werte aus dieser Gruppe von den Normalwerten differierten, zeigt Tabelle I. (Vgl. auch Abb. 2).

Tab. I: TEG-Werte nicht trächtiger Ratten.

Werte bei erhöhtem Gewebsthrombokinasagehalt in der Probe bei zweimaliger Punktion:					Werte bei Luftbeimengung:					Normalwert:
r 45''	75''	80''	1' 40''	2' 30''	2' 30''	1'	1' 30''	1'	1' 40''	6, 7 $\pm$ 2, 1min
k 20''	20''	45''	30''	45''	40''	15''	20''	25''	30''	2, 0 $\pm$ 0, 9min
m _a 80	82	76	80	80	80	81	78	81	78	70, 3 $\pm$ 4, 8mm

2) FEHLERQUELLEN VON SEITEN DER TIERE:

Einflüsse auf das Gerinnungs- und fibrinolytische System durch Alters- und Gewichtsunterschiede, wie sie von KOLB und MÜLLER (1959) bei einigen Säugetieren nachgewiesen wurden, sind durch die einheitliche Auswahl der Tiere ausgeschaltet, andererseits für Ratten nicht sicher erwiesen. Einflüsse der Nahrung auf das Gerinnungssystem (Vit. A; SCOTT und THOMAS 1960, oder Fett- Diät; ISRAELS 1962) wurden durch das Standardfutter ausgeschlossen.

Eine mögliche Schwankung der Thrombocytenzahl durch den Tagesrhythmus, wie sie beim Menschen beschrieben worden ist (GOLDECH, HERRNRING, RICHTER 1950) wurde dadurch umgangen, daß alle Versuche zur selben Zeit, zwischen 17 und 20 Uhr ausgeführt wurden.

Von anderen Faktoren beeinflussen den Fibrinogengehalt und die Fibrinolyse vor allem physische und psychische Stress-Situationen (OGSTON, FÜLLERTON, MC DONALD 1962), Narkose und Operation (WILLE 1960). WILLE stellte schon in einfacher Äthernarkose beim Menschen eine deutliche Zunahme der Gerinnungsaktivität fest und ein Maximum der Plättchenlabilität als Teilursache der gesteigerten Gerinnungstendenz: Eine durchschnittliche Reaktionszeit von 9 min sank in der Narkose auf 4 min, die Gerinnungsbildungszeit von 4,5 auf 3 min.

Ein ähnlicher Zustand bei ängstlichen Individuen und in psychischen Stress-Situationen, wobei jedoch auch andererseits eine erhöhte fibrinolytische Aktivität nachgewiesen wurde (OGSTON, FÜLLERTON, MC DONALD 1962).

Im Zusammenhang betrachtet, können jedoch derlei Faktoren keine entscheidenden Einflüsse ausüben, da Ratten keine individuell verschieden ausgepräg-

ten psychosomatischen Reaktionen zeigen. Was die motorische Aktivität im Excitationsstadium der Äthernarkose und die Ätherwirkung selbst betrifft, so bestehen hier sicher gerinnungssteigernde Wirkungen, die jedoch einheitlich bei allen Tieren dieselben Folgen ergeben müssen.

Über einen Einfluß der Anzahl der Foeten auf die Gerinnungsfaktoren oder die Plättchenlabilität in der Tragzeit ist nichts bekannt. Wir benutzten für die Berechnung der Normalkurven nur Tiere mit 8 bis 12 Foeten. Dabei zeigten sich keine Unterschiede, die Rückschlüsse auf einen solchen Einfluß zuließen.

EINFLÜSSE DER GERINNUNGSFAKTOREN AUF DIE TEG - KURVE

Um den komplexen Vorgang der Blutgerinnung zu verdeutlichen, wird ein kurzes Schema angegeben:

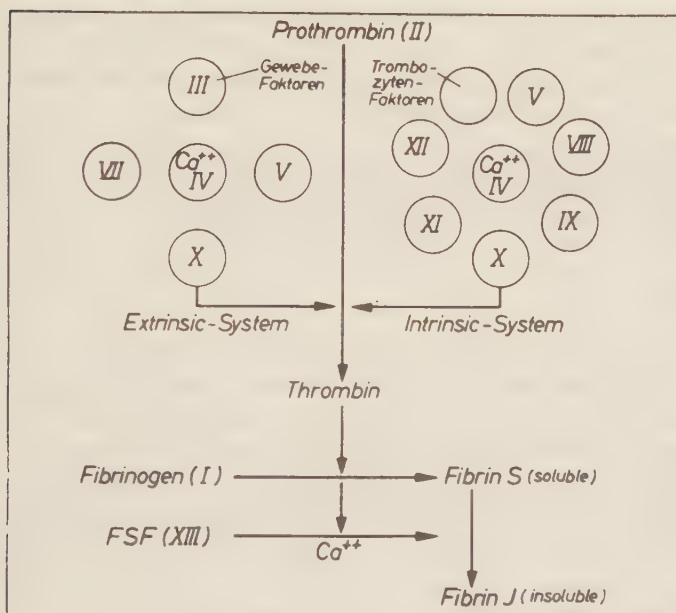


Abb. 3 Gerinnungsschema nach PAVLOVSKY (1963).

Durch den Kontakt mit benetzbaren Oberflächen wird die Agglutination und Desintegration der Plättchen ausgelöst. Die hierdurch freigesetzten Thrombozytenfaktoren bilden mit den angegebenen Plasmafaktoren über intermediäre Zwischenprodukte die aktive Plasmathrombokinase (Intrinsic System). Ähnlich wird bei Gewebsverletzungen Gewebsthrombokinase freigesetzt und durch die Faktoren III, IV, V, VII und X aktiviert (Extrinsic System). Die aktiven Thrombokinasen überführen das Prothrombin in Thrombin, das seinerseits das Fibrinogen in lösliches Fibrin (S) überführt. Durch den Fibrin-Stabilisierenden-Faktor entsteht daraus das unlösliche Fibrin (I), das die Struktur des Thrombus bildet.

1) THROMBOZYTEN.

Eine stufenweise Verminderung funktionsfähiger Thrombozyten bewirkt anfangs eine geringe Abnahme von m_a , jedoch erst unter 5 % des normalen Gehalts einen starken Abfall der Maximalamplitude (HARTERT 1952). DE NICOLA (1959) findet bei verminderter Thrombozytenzahl außerdem eine verlängerte Gerinnselformierungszeit und eine normale oder leicht erhöhte Reaktionszeit. Nach LEROUX und SAMAMA (1960) läßt sich bei Werten zwischen 0 und 1.000.000 Thrombozyten pro mm^3 die Maximalamplitude als eine Funktion der Plättchenzahl darstellen. Bei Werten zwischen 1 und 6 Millionen ergäbe sich eine der Zahl der Plättchen proportionale Pseudofibrinolyse (Abrißphänomen vgl. Abb. 2), bei Werten über 6 Millionen eine paradoxe Abnahme von m_a .

Jedoch wurde verschiedentlich darauf hingewiesen, daß weniger die Quantität als die Funktionstüchtigkeit entscheidend ist für die Bildung eines normalen Thrombus (HARTERT 1952, DE NICOLA 1955).

2) FIBRINOGEN.

Ähnlich reagieren r und m_a auf eine Änderung des Fibrinogengehaltes: Erst eine starke Verminderung erzielt eine verlängerte Reaktionszeit und erniedrigte Maximalamplitude (DE NICOLA 1955, HARTERT 1952). Bei normaler Thrombozytenzahl ist eine Erniedrigung unter 70 mg % nötig, um m_a unter 45 mm absinken zu lassen (DEUTSCH 1960). Jedoch zeigt sich in bestimmten Grenzen eine Proportionalität zwischen Fibrinogengehalt und Maximalamplitude (LEROUX, SAMAMA 1960, HARTERT 1958).

3) PROTHROMBIN.

Über den Einfluß von Prothrombin insbesondere auf die Reaktionszeit liegen widersprüchliche Aussagen vor. Während AUDIER und SERRADIMIGNI (1962) vor allem eine Hypoprothrombinämie für eine Verlängerung von r verantwortlich machen, gibt BELLER (1956) an, eine Senkung des Prothrombins durch Anticoagulantien sei nicht im TEG erkennbar. Daraus erklärt sich ja auch, daß zur klinischen Kontrolle der Dicumarin - Therapie das TEG nur relativ ungenügende Beiträge liefern kann.

Eine Erhöhung des Prothrombins zeigt nach DE NICOLA und MAZZETTI (1956) nur undeutliche Änderungen.

4) THROMBOKINASE.

Eine Erhöhung der Gewebsthrombokinase ruft eine starke Verkürzung der Reaktionszeit hervor (AUDIER, SERRADIMIGNI 1962). Außerdem wird bei vermehrtem Thrombokinasegehalt auch das Stufenphänomen (Pseudo-fibrinolyse) beobachtet (BENZER 1960). (Vgl. Abb. 2! Da dieses Ferment eine Proteinase darstellt, kann es im Überschuß die ausgebildeten Fibrinfäden vom Cuvettenrand ablösen.)

5) ANDERE FAKTOREN.

BELLER (1956) hat bei isolierten Störungen der Vorphase eine verlängerte Reaktions- und Gerinnelbildungszeit beschrieben. Diese Störungen sind identisch mit einem Mangel an Faktor VIII und IX. Auch HARTERT (1952) und DE NICOLA (1956) weisen auf diese Veränderungen bei den Haemophilien hin. Eine Verminderung der übrigen Faktoren, z.B. V und VII, wirkt sich nur reaktionsverlängernd aus (HARTERT 1952, AUDIER, SERRADIMIGNI 1962). LEROUX (1957) findet z.B. in einem Fall von angeborenem Faktor V - Mangel nur eine Verlängerung von r bei normalem m_a .

6) FIBRINOLYSE.

Da Gerinnung und Fibrinolyse in einem dynamischen Fließgleichgewicht stehen (s. Abb. 12), können Änderungen im fibrinolytischen System auch Veränderungen der TEG - Kurve hervorrufen. So kann bei hohem Fibrinolyse - Titer die Auflösung des Gerinnsels schon vor vollständiger Ausbildung vor sich gehen und daher Verlängerungen von r , k , t_{ma} , und eine erniedrigte Maximalamplitude bewirken (HARTERT 1952).

TABELLE II

	Gruppe I N=35	Gruppe II N=20	Gruppe III N=20	Gruppe IV N=20
Reaktions- zeit r =	6, 7 $\pm$ 2, 1	7, 4 $\pm$ 1, 7	8, 2 $\pm$ 1, 1	12, 1 $\pm$ 2, 0 (min)
V =	31, 76	23, 79	14, 02	16, 99 (%)
$\sigma_{\bar{x}}$ =	5, 36	5, 33	3, 13	3, 8 (%)
DE NICOLA:	2, 16 $\pm$ 0, 24; (min)			$\sigma_{\Delta I-IV} = 0, 05830;$
Gerinnsel- bildungs- zeit k =	2, 0 $\pm$ 0, 9	2, 6 $\pm$ 1, 1	2, 9 $\pm$ 0, 8	4, 7 $\pm$ 1, 5 (min)
V =	47, 08	42, 30	27, 32	31, 30 (%)
$\sigma_{\bar{x}}$ =	8, 0	9, 4	6, 1	7, 0 (%)
DE NICOLA:	1, 60 $\pm$ 0, 20 (min)			$\sigma_{\Delta I-IV} = 0, 037148;$
Maximal- amplitude m _a =	70, 3 $\pm$ 4, 8	69, 6 $\pm$ 4, 6	69, 5 $\pm$ 5, 6	70, 1 $\pm$ 6, 0 (mm)
V =	6, 89	6, 60	8, 11	8, 60 (%)
$\sigma_{\bar{x}}$ =	1, 16	1, 47	1, 81	1, 92 (%)
DE NICOLA:	71, 40 $\pm$ 1, 70 (mm)			
Maximal- stizität m _e =	237(190-302)	229(186-273)	228(177-302)	234(178-319)
t(m _a) =	38, 6 $\pm$ 7, 24	39, 8 $\pm$ 5, 29	43, 4 $\pm$ 3, 82	52, 3 $\pm$ 6, 36 (min)
Index nach FISCHER =	100 c = 93, 25	89, 53	79, 17	56, 77
Index nach CAPPELLETTI=	4, 0	3, 48	3, 11	2, 08
Thrombozyten:	889 $\pm$ 126	784 $\pm$ 217	926 $\pm$ 209	892 $\pm$ 97 (in Tausend)
Fibrinogen:	283, 8 $\pm$ 83, 8	315, 0 $\pm$ 61, 4	284 $\pm$ 21	494 $\pm$ 30, 3 (mg%)

ERGEBNISSE

1) TEG WERTE NICHT TRÄCHTIGER RATTEN (Vgl. auch Tabelle II)

Die durchschnittliche Reaktionszeit des Nativblut - TEG beträgt $6,7 \pm 2,1$ min, die Gerinnelbildungszeit $2,0 \pm 0,97$ min, die maximale Thrombuselastizität 190 - 302. Der mittlere Fehler liegt für r um 5 %, für k um 8 %, für m_a um 1 %.

(Beim Menschen liegen die Werte für r um 12 min, für k um 6 min und für m_e um 100 (HARTERT 1962).

Schon aus diesen Zahlen ergibt sich eine ausgesprochene Hypercoagulabilität des Rattenblutes verglichen mit menschlichem Blut. In den TEG - Indices spricht sich diese Tendenz noch deutlicher aus. (s. Tab. II)

DE NICOLA (1957) gibt für Ratten folgende Mittelwerte aus 15 Bestimmungen

an:	Reaktionszeit r	=	$2,16 \pm 0,24$ min
	Gerinnelbildungszeit k	=	$1,60 \pm 0,20$ min
	Maximalamplitude m_a	=	$71,4 \pm 1,7$ mm

Die kürzere Reaktions- und Gerinnelbildungszeit haben ihre Ursache unseres Ermessens in einer anderen Blutentnahmemethode und der Verwendung von Citrat-Plasma oder -blut. HARTERT (1962) findet beim Citratblut- und beim Citratplasma-TEG verkürzte r- und k - Werte bis zur Hälfte der Nativblut - TEG -Werte und ebenso kürzere Gerinnungszeiten im Falle von größeren Verdünnungen bei der Recalcifizierung mit verschiedenen konzentriertem CaCl_2 . Diese Tatsachen sind durch eine erhöhte Labilität und Desintegration der Blutplättchen zu erklären.

Auch größere Mengen der sehr aktiven Gewebsthrombokinase infolge einer anderen Blutgewinnungsmethode können die erhöhte Gerinnungstendenz bei den Versuchen DE NICOLA's verursacht haben. Die geringere Streubreite und der daraus resultierende geringere mittlere Fehler lassen sich nur durch die "stabilere" Untersuchungsmethode mit Citrat erklären. Die maximale Thrombuselastizität, bzw. die Maximalamplitude entspricht dagegen genau den von uns gefundenen Werten (Tab. II).



Abb. 4 Typische TEG - Kurven nicht trächtiger Ratten.

Die Werte der Kurve 1: $r=6,8$ min, $k=1,5$ min, $m_a = 72,5$ mm,
 der Kurve 2: $r=7,9$ min, $k=2,1$ min, $m_a = 68,5$ mm,
 der Kurve 3: $r=9,0$ min, $k=2,3$ min, $m_a = 70,5$ mm.

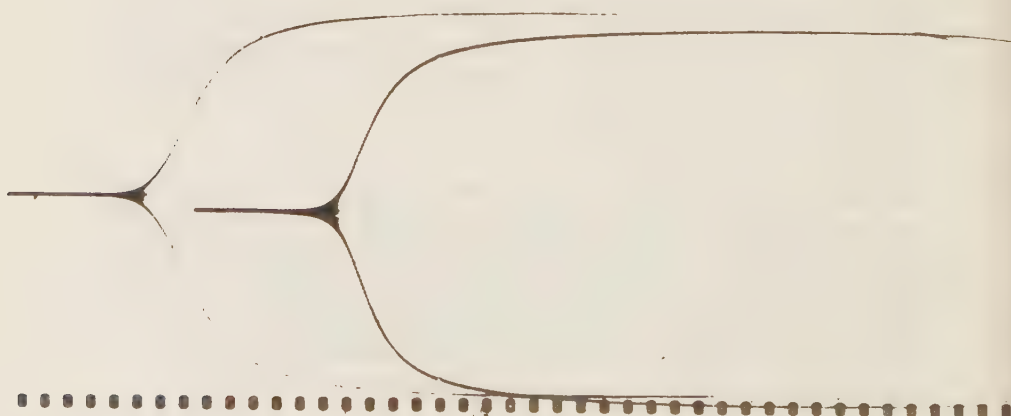


Abb. 5 Typische TEG - Kurven von Ratten gegen Ende der Tragzeit.

Kurve 1: $r = 12,1$ min, $k = 5,2$ min, $m_a = 77$ mm,
 Kurve 2: $r = 11,1$ min, $k = 5,7$ min, $m_a = 75$ mm.

2) TEG - WERTE TRÄCHTIGER RATTEN.

Betrachten wir die Thrombelastogramme trächtiger Ratten (s. Abb. 5, 6, 7), so bemerken wir während der Tragzeit ein Ansteigen sowohl der Reaktions-, als auch der Gerinnselbildungszeit. Beide Veränderungen sind in der ersten Hälfte der Tragzeit undeutlich, die Werte bewegen sich in der Mitte der

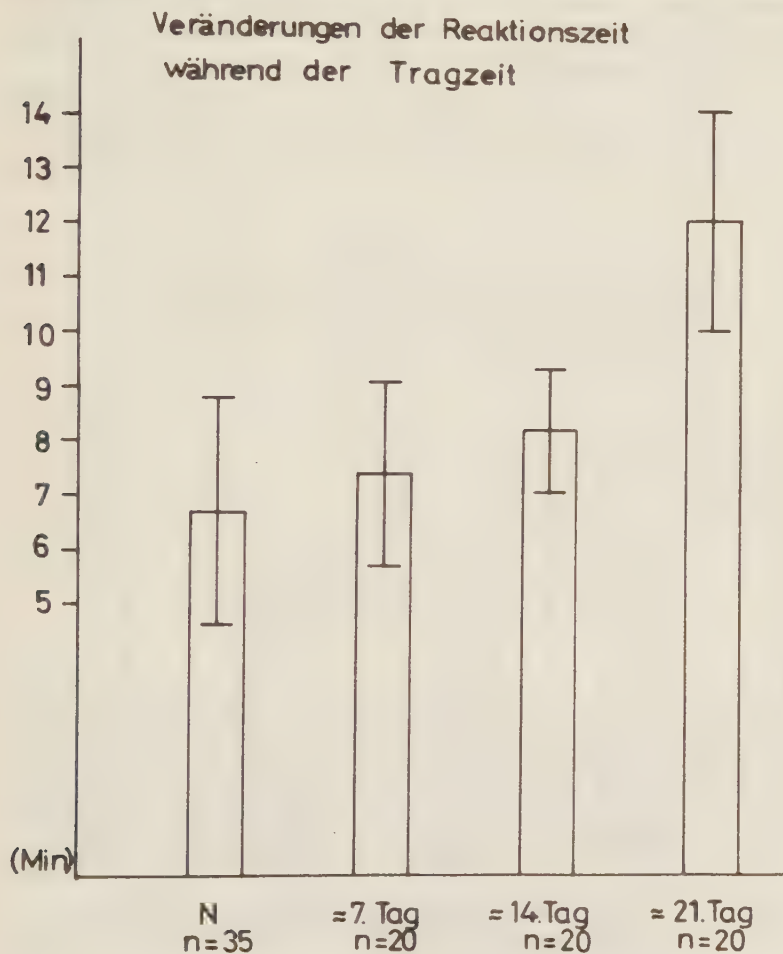


Abb. 6 Die durchschnittliche Reaktionszeit von $6,7 \pm 2,1$ der Gruppe I steigt auf $12,1 \pm 2,0$ min. der Gruppe IV. Der Anstieg verläuft relativ langsam: Für Gruppe II beträgt $r = 7,4 \pm 1,7$ min, für Gruppe III $r = 8,2 \pm 1,1$ min.

zweiten Hälfte an der oberen Grenze der Norm, um gegen Ende der Tragzeit bis auf das Doppelte des Normalwertes anzuwachsen (vgl. Abb. 6 und 7):

Die Reaktionszeit beträgt $12,1 \pm 2,0$ min, die Gerinnselebildungszeit $4,7 \pm 1,5$ min. Die mittlere Abweichung der Differenz zwischen Gruppe I und IV beträgt für $r = 0,0583$, für $k = 0,0371$. Die Differenz selbst ist in beiden Fällen weitaus größer als $3\sigma_{\Delta \frac{I}{IV}}$ und somit sicher signifikant. + Dagegen bleiben die m_a - bzw. m_e -Werte während der gesamten Tragzeit konstant: Gruppe II: $m_a = 70,3 \pm 4,8$, Gruppe II: $m_a = 69,6 \pm 4,6$, Gruppe III: $m_a = 69,5 \pm 5,6$, Gruppe IV: $m_a = 70,1 \pm 6,0$ mm (s. Abb. 8). Die Zeit bis zum Erreichen der Maximalamplitude ist jedoch verlängert von 38 min der Gruppe I auf 52 min der Gruppe IV. Die Bildung der

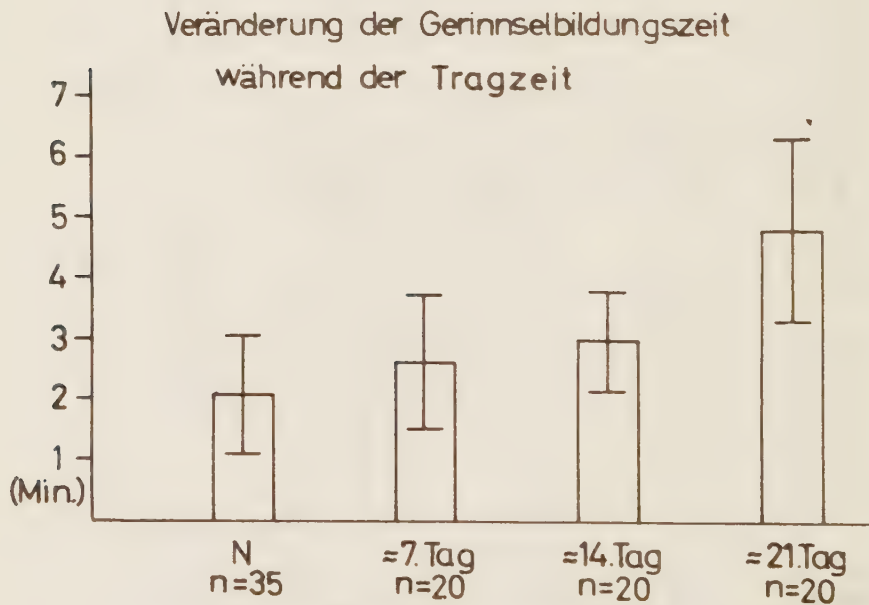


Abb. 7 Die Gerinnselebildungszeit verhält sich ähnlich wie die Reaktionszeit;

Gruppe I : $k = 2,0 \pm 0,9$,

Gruppe II : $k = 2,6 \pm 1,1$,

Gruppe III : $k = 2,9 \pm 0,8$,

Gruppe IV : $k = 4,7 \pm 1,5$.

+ FREUDENBERG K. Med. Statistik Stuttgart 1962

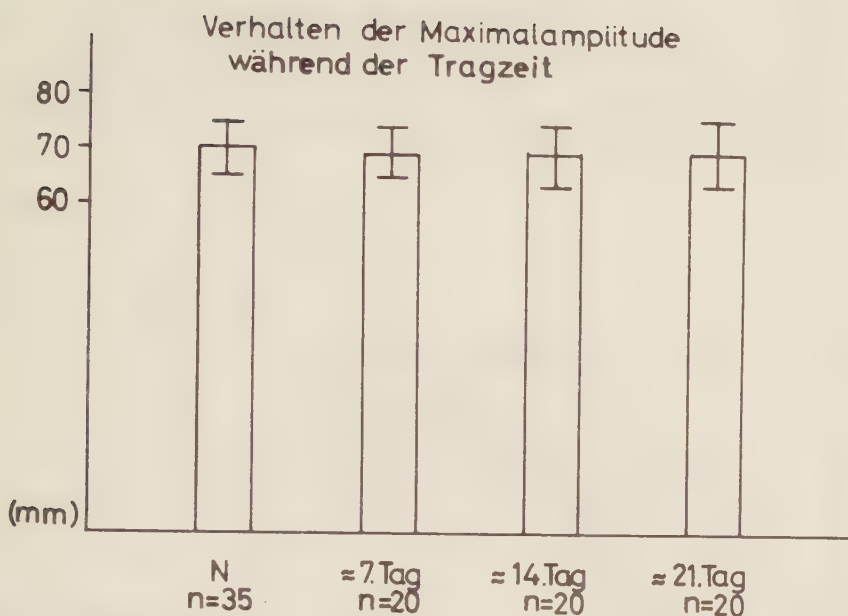


Abb. 8 Die durchschnittlichen Werte der Maximalamplitude zeigen während der Tragzeit nur geringe Schwankungen (Werte s. Text und Tabelle II).

Thromben vergleichbarer Elastizität geht also langsamer vor sich, was sich auch in der verlängerten Gerinnselbildungszeit zum Ausdruck bringt. Somit haben wir bei der trächtigen Ratte eine relative Hypocoagulabilität vorliegen, die jedoch erst kurz vor dem Werfen der Tiere ihr Maximum erreicht: Der TEG - Index nach FISCHER und DURAFFOURD (1954) beträgt nur 56,7 % des Normalwertes. (Vgl. Tab. II)

VERGLEICH MIT MENSCHLICHEN WERTEN:

Über das TEG der Schwangeren bestehen keine einheitlichen Angaben; BELLER (1957) fand eine Zunahme der maximalen Thrombuselastizität vom 6. Monat an, r und k lägen an der unteren Grenze der Norm. CHARBIT und CHOUKROUN (1962) geben nur in manchen Fällen eine Erhöhung von m_e an, die durch den erhöhten Fibrinogengehalt zu erklären ist; r und k

ergeben normale Werte.

JAMAIN und LEROUX (1959) finden dagegen Verlängerungen von t_{ma} , k , und auch r : Die beiden Kurvenschenkel liegen längere Zeit enger aneinander und nähern sich nach Überschreiten der Maximalamplitude in geringerem Maße einander wieder. JAMAIN und LEROUX sprechen von Hypersynhairese und Hyporetraktilität. Ähnlich verhalten sich die Kurven der hochträchtigen Ratten (s. Abb. 5) im Verhältnis zu den nicht trächtigen Ratten. (Vgl. Abb. 4 und Abb. 9)

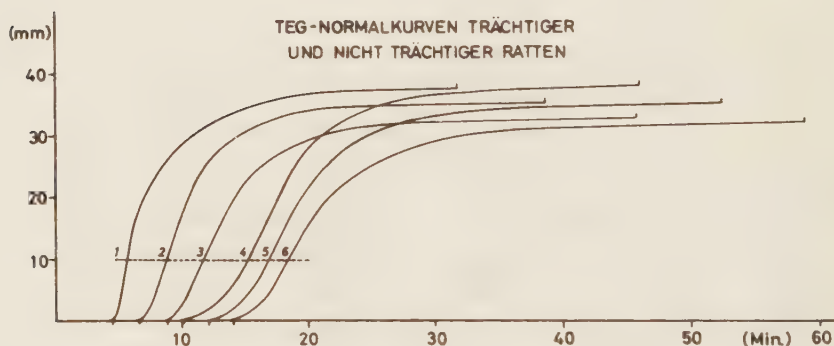


Abb. 9 TEG-Nativblut-Normalkurven von nicht trächtigen Ratten (1, 2, 3) und Tieren am Ende der Tragzeit (4, 5, 6).

Die Kurven 2 und 4 stellen die Mittelwerte dar, die Kurven 1 und 3, bzw. 4 und 6 begrenzen den jeweiligen Streubereich. Man erkennt deutlich das Bild der Hypersynhairese (verlängertes r , k und t_{ma} , geringere Streuung) der Kurven 4, 5, 6 im Verhältnis zu den Kurven 1, 2 und 3 (s. Text).

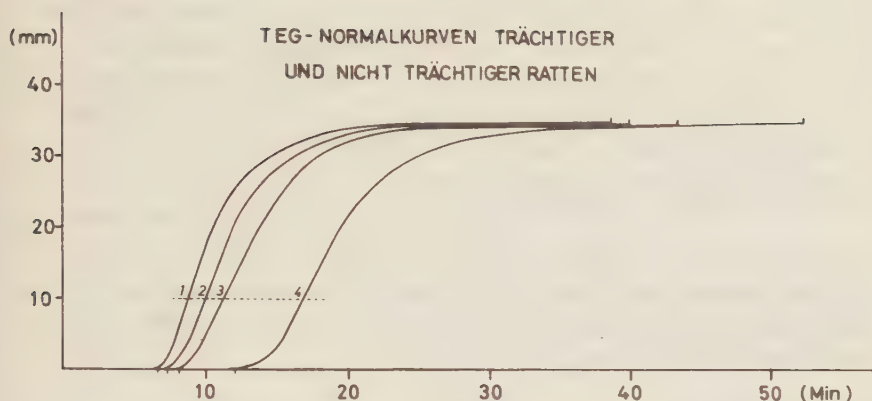


Abb. 10 Kurve 1: Normalkurve nicht trächtiger Ratten,
 Kurve 2: Normalkurve am 7. Tag der Tragzeit,
 Kurve 3: am 14. Tag, Kurve 4: am Ende der
 Tragzeit.

Abb. 11 Typische TEG-Kurve einer Schwangeren am Ende des
 neunten Monats (Nativblut-TEG). Die Einzelwerte:
 $r = 15,1 \text{ min}$
 $k = 6,9 \text{ min}$
 $m_a = 47 \text{ mm}$
 $t_{ma} = 54 \text{ min.}$

3) THROMBOZYTEN:

Wie der thrombophile Typ des normalen Ratten - TEG erwarten läßt, finden wir sehr hohe Thrombozytenzahlen. Unsere Werte schwanken zwischen 500.000 und 1.100.000 pro mm^3 , was den Ergebnissen von FARRIS und GRIFFITH (1962) entspricht (800.000 ± 300.000), in etwa auch den Werten von WERNER (1962) (673.000 bis 1.200.000). Trotz der relativ hohen Schwankungsbreite lassen sich bei diesen hohen Thrombozytenzahlen keine deutlichen Einflüsse mehr auf das Nativblut - TEG erkennen (vgl. die Einflüsse der Thrombozyten auf das TEG, S. 15).

Umgekehrt finden wir während der Tragzeit aber auch keine Abnahme der Thrombozyten, wie wir sie zur Erklärung der relativen Hypocoagulabilität heranziehen könnten; die hohe Plättchenzahl und ihre große Schwankungsbreite bleiben konstant (vgl. Tab. II).

4) FIBRINOGEN:

Dagegen finden wir den Fibrinogengehalt des Rattenblutes von $283,8 \pm 83,8 \text{ mg\%}$ im normalen Zustand am Ende der Tragzeit deutlich erhöht auf $494,4 \pm 30,3 \text{ mg\%}$. Diese Hyperfibrinogenaemie der Schwangeren ist auch vom Menschen und von manchen Säugetieren bekannt (BELLER 1957, KOLB und MÜLLER 1959). Sie kommt jedoch in unseren TEG - Kurven nicht deutlich zum Ausdruck. Gründe, die dafür angegeben werden könnten, sollen später besprochen werden (Diskussion!).

5) STREUUNG UND MITTLERER FEHLER

Neben diesen Veränderungen selbst beobachten wir während der Tragzeit eine deutliche Abnahme der relativen Variationsbreite für r und k, die aber im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Veränderungen nicht erst in der Gruppe IV (Tragzeitende) signifikant in Erscheinung tritt, sondern etwa kontinuierlich über die gesamte Tragzeit verläuft (s. Tab. II). Der Variationskoeffizient sinkt dabei für r von 32 % auf 17 %, für k von 47 % auf 31 %. Der mittlere Fehler für r und k variiert und nimmt gegen Ende der Tragzeit nur undeutlich ab. Für m_a nehmen Variationskoeffizient und mittlerer Fehler in ganz geringem Maße zu.

Betrachtet man Gerinnungs- und Fibrinolyse-System unter physiologischen Bedingungen als ein dynamisches Fließgleichgewicht (vgl. Abb. 12), das bei Ratten (und Nagetieren ganz allgemein) besonders "labil" ist, d.h. sich besonders leicht und schnell nach der Seite der Fibrinbildung verschiebt, so läßt sich auf Grund der oben gemachten Feststellungen

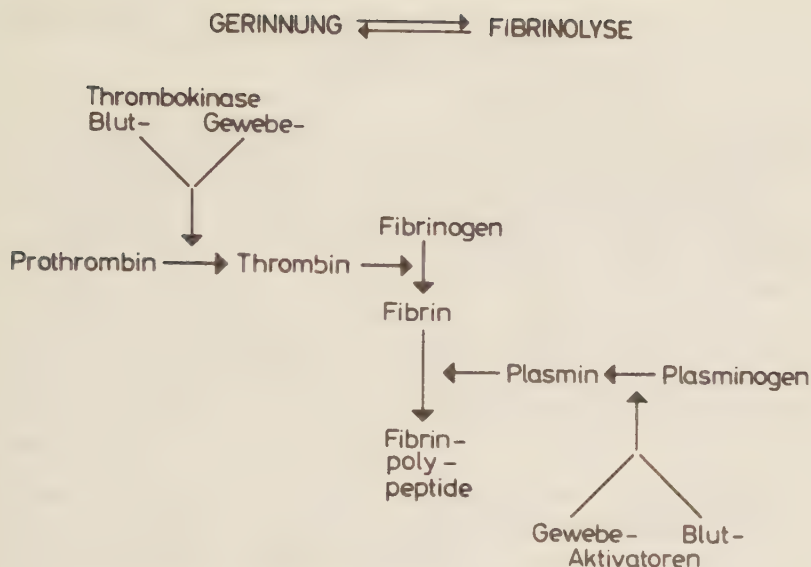


Abb. 12⁺ Schematische Darstellung des dynamischen Gleichgewichts zwischen Gerinnungs- und Fibrinolysesystem; Je nach Überwiegen der einzelnen Aktivatoren verschiebt sich dieses Gleichgewicht mehr nach der Seite des Fibrins oder der Fibrinabbauprodukte.

aussagen, daß bei der Ratte besonders gegen Ende der Tragzeit eine gewisse Stabilisierung dieses labilen Gleichgewichtes erfolgt. Diese Stabilisierung findet ihren Ausdruck in einer einheitlicheren und zugleich längeren Reaktions- und Gerinnselbildungszeit.

Für diese Feststellung spricht auch die Tatsache, daß bei den Versuchen mit nicht trächtigen Ratten schon geringe Veränderungen an der gewohnten Blutentnahmemethode eine gesteigerte Gerinnungstendenz des Blutes zur Folge hatten (s. Abb. 1 und Tab. I). Diese Erscheinungen nahmen dagegen bei den hochträchtigen Ratten ab: Bei Vergrößerung der inneren Oberfläche (durch Luftblasen oder Schaumbildung) kam es nicht zu der stark beschleunigten Gerinnung wie bei den nicht trächtigen Ratten. Bei größeren Mengen von Gewebsthrombokinase (infolge mehrfacher Punktion) zeigte sich jedoch auch in dieser Gruppe eine erhöhte Gerinnungstendenz (vgl. Tab. III).

+ Aus LUDWIG H., Fortschr. Med. 82, 717-722 (1964)

Tab. III: TEG - Werte hochträchtiger Ratten.

	Werte bei erhöhtem Geweblhrombokini- nasegehalt inf. mehr- facher Pnktion:				Werte bei Luft- beimengung:				Normalwerte
r (min)	6,2	4,0	4,7	4,0	8,6	8,5	9,3	12,6	12,1 ± 2,0
k (min)	3,2	1,3	1,2	1,2	5,0	3,1	3,5	7,7	4,7 ± 1,5
m _a (mm)	71	81	85	82	75	77	66	76	70,1 ± 6,0

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Das Blut der nicht trächtigen Ratte zeigt, verglichen mit menschlichem Blut, eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft, die sich am TEG in einer kurzen Reaktionszeit ($6,7 \pm 2,1$ min), einer kurzen Gerinnselbildungszeit ($2,0 \pm 0,9$ min) und einer großen Maximalamplitude ausdrückt ($70,3 \pm 4,8$ mm).

Gegen Ende der Tragzeit bemerkt man eine relative Hypokoagulabilität (verglichen mit den Gerinnungsverhältnissen nicht trächtiger Ratten) mit signifikant verlängerter Reaktionszeit ($12,1 \pm 2,0$ min) und Gerinnselbildungszeit ($4,7 \pm 1,5$ min). Die Maximalamplitude bleibt jedoch konstant ($70,1 \pm 6,0$ mm).

Darüber hinaus finden wir während der Tragzeit eine Abnahme der Variationsbreite für die Reaktions- und Gerinnselbildungszeit und die Zeit bis zum Erreichen der Maximalamplitude.

Die Thrombozytenzahlen sind dem thrombophilen TEG entsprechend sehr hoch und unterliegen großen Schwankungen (889 ± 126 Tausend). Während der Tragzeit ändern sie sich nur unwesentlich (892 ± 97 Tausend). Der Fibrinogengehalt des Serums steigt von 283 ± 83 mg % auf 494 ± 30 mg % gegen Ende der Tragzeit an.

Im Ganzen betrachtet kommt es also bei der Ratte am Ende der Tragzeit zu einer Stabilisierung des sehr labilen Gleichgewichts zwischen Gerinnung und Fibrinolyse der nicht trächtigen Ratte.

DISKUSSION

Uns fiel auf, daß eine Zunahme des Fibrinogens bis zu 100 % des Normalwertes im Serum hochträchtiger Tiere aus der TEG - Kurve nicht ersichtlich ist. Dies ist zum Teil daraus zu erklären, daß die Maximalamplitude nicht nur vom Fibrinogengehalt, sondern vor allem auch von Zahl und Eigenschaften der Thrombozyten und der anfallenden Thrombokinasemenge abhängt. Andererseits ist verständlich, daß bei einer normalen Maximalamplitude von bereits 70 ± 5 mm (nicht trächtiger Tiere) eine Fibrinogenerhöhung keine signifikante Änderung mehr im TEG hervorrufen wird, wenn man bedenkt, daß auch bei maximaler Aktivierung der Gerinnung selten Werte über 80 mm erreicht werden (s. Tab. I und III!).

Immerhin sehen wir bei einigen Kurven hochträchtiger Ratten gering erhöhte Maximalamplituden, was letztlich auch zu einer größeren Variationsbreite führt.

Versucht man die Veränderungen im Thrombelastogramm der hochträchtigen Ratte zu erklären, so ergeben sich mehrere Möglichkeiten:

Ein relativer Faktor VIII- oder IX- Mangel am Ende der Tragzeit könnte durchaus ein Grund für die verlängerte Reaktions-, Gerinnselbildungs- und Maximalamplitudenzeit sein (BELLER 1956, HARTERT 1952, DE NICOLA 1956), denn die Maximalamplitude bleibt ja konstant und somit gleicht diese Kurve dem haemophilen Typ des TEG's. BELLER (1957) konnte jedoch beim Menschen während der Gravidität keine veränderte Aktivität dieser Faktoren feststellen.

Eine Verminderung der Faktoren V oder VII, die reaktionszeitverlängernd wirken (HARTERT 1952, LEROUX 1957), kommt als Ursache nicht in Betracht. Denn BELLER (1957) fand im Gegenteil eine Zunahme beider Faktoren gegen Ende der Gravidität; außerdem ist Faktor VII vornehmlich an der Aktivierung des extrinsic systems beteiligt, das bei unserer Versuchsanordnung möglichst ausgeschaltet wurde (s. Methodik!).

Eine Untersuchung über Profibrinolysin- und Antifibrinolysingehalt im Rattenserum⁺ ergab eine Verminderung beider Faktoren am Ende der Tragzeit, die jedoch für PFL deutlicher ist. Die daraus resultierende Verminderung des fibrinolytischen Potentials ist auch beim Menschen nachgewiesen worden (BELLER 1957). Diese Befunde sprechen jedoch eher für eine Verkürzung der Reaktions- und Gerinnselbildungszeit und

⁺ Diss. Tauber

und können somit für unsere Fragestellung vernachlässigt werden.

Da bei hohen Thrombozytenzahlen relativ geringe Schwankungen unberücksichtigt gelassen werden können (s. HARTERT 1952, LEROUX, SAMAMA 1960), kommen zur Erklärung unserer Ergebnisse nur qualitative Veränderungen der Plättchen in Frage, sei es, daß gewisse Plättchenfaktoren abnehmen, sei es, daß ihre Agglutination und Desintegration langsamer vor sich gehen. Da diese Vorgänge durch den Faktor XII beim Kontakt mit benetzbaren Oberflächen in Gang gebracht werden (JÜRGENS 1962), kann auch eine Verminderung des Faktors XII die TEG-Veränderungen hervorrufen, die wir bei der Ratte am Ende der Tragzeit gesehen haben.

Daß eine verminderte Plättchenlabilität sehr wahrscheinlich die Ursache für die o. a. Veränderungen ist, kann man aus der Tatsache ableiten, daß bei den Versuchen mit hochträchtigen Ratten eine erhöhte Oberflächenaktivität (durch Luftblasen, Schaumbildung oder Kontakt mit benetzbaren Oberflächen) sich kaum in den TEG - Werten ausdrückte (Tab. III), während dies bei den nicht trächtigen Tieren durchaus der Fall war (Tab. I). Andererseits zeigte sich auch in der Gruppe der hochträchtigen Tiere ein beschleunigter Gerinnungsablauf bei erhöhtem Gewebsthrombokinasergehalt infolge mehrfacher Punktion (s. Tab. I und III). Die o. a. Veränderungen betreffen also das extrinsic system nicht oder nur in unbedeutendem Maße, sondern sie beschränken sich auf das intrinsic system und werden erstmals deutlich durch ein verschiedenes Verhalten beim Kontakt des Blutes mit benetzbaren Oberflächen. Daraus schließen wir, daß eine verminderte Plättchenlabilität (oder entsprechend eine Abnahme des Faktors XII) den bei der hochträchtigen Ratte gefundenen TEG-Veränderungen zugrundeliegt.

Diese Behauptung wäre durch besondere Untersuchungsmethoden noch zu bestätigen, wie z. B. mit dem Rotations - TEG (WRIGHT 1956). Dies verlangt jedoch eine andere Methodik als die von uns angewandte und entspricht in etwa unseren Versuchen mit erhöhtem Oberflächenkontakt.

SCHLUSSZUSAMMENFASSUNG

Die Kenntnis der einzelnen Parameter des Gerinnungs- und Fibrinolyse-systems bei kleinen Versuchstieren ist für die Anlegung verschiedener experimenteller Pläne von Bedeutung. In der vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe der Thrombelastographie, der Thrombozyten- und Fibrinogenbestimmung Normalwerte bei erwachsenen Ratten ermittelt und deren Veränderung während der Tragzeit studiert.

Zu den Untersuchungen wurden 95 Tiere herangezogen, die in vier Versuchsgruppen eingeteilt wurden. Die Untersuchungstermine während der Tragzeit lagen zwischen 4. bis 10. Tag, 11. bis 18. Tag und 20. bis 22. Tag nach dem Deckakt. Die Ergebnisse wurden mit den bei nicht trächtigen Tieren gewonnenen Resultaten verglichen.

Das Thrombelastogramm der erwachsenen Ratte außerhalb der Tragzeit fällt im Vergleich zu den Werten beim Menschen durch eine deutliche Hyperkoagulabilität auf. Dieses Verhalten beruht auf der relativ hohen Thrombozytenkonzentration im Rattenblut. Während der Tragzeit bleibt zunächst die Hyperkoagulabilität erhalten, die thrombelastographischen Parameter bleiben im Kollektiv jedoch gleichmäßiger und gegen Störungen durch die Experimentalanordnung (Narkose, Blutentnahme) unempfindlicher, als außerhalb der Tragzeit. Der Fibrinogenspiegel steigt im Verlauf der Gestation kontinuierlich an, die fibrinolytische Aktivität, soweit aus dem Thrombelastogramm abzulesen, nimmt zu. Gegen Ende der Tragzeit der Ratte verändert sich das Thrombelastogramm verglichen mit menschlichen Werten in Richtung auf eine Normokoagulabilität zurück. Die Gestationsperiode der Ratte ist also durch eine vermehrte Stabilität des Gleichgewichtes zwischen plasmatischem und thrombozytärem Gerinnungssystem und Fibrinolyse ausgezeichnet. Die Thrombozytenzahlen bei der Ratte unterliegen starken Schwankungen und lassen keine über diese Schwankungen hinausgehende Verschiebungen durch den Einfluß der Gestation erkennen.

TEG - NORMALWERTE VON NICHT TRÄCHTIGEN RATTEN

r(Min.)	k(Min.)	m _a (mm)	t _{ma} (Min.)	alpha(°, ')
10,0	3,3	67	44	34
5,0	1,5	76	36	57
5,0	1,4	73	36	55
3,6	1,0	82	34	67 30
7,2	2,0	76	42	49
10,6	3,7	60	39	30
9,7	2,9	66	42	35
8,5	2,5	71	42	40
6,3	1,8	75	38	51
6,8	1,4	70	38	48 40
3,2	0,9	78	35	66
11,2	3,2	58	60	30
5,1	1,3	71	36	55
8,0	1,8	73	45	45 20
8,1	3,3	69	41	37 40
6,0	1,3	75	38	54
6,0	1,7	73	34	51 20
6,0	1,3	70	32	51
5,3	1,8	64	35	45 40
6,3	1,8	64	38	43
4,8	1,5	70	32	54
6,3	1,2	67	33	47 30
6,8	1,5	72	37	48 50
7,9	2,1	69	45	39
9,0	2,3	70	46	39
6,1	3,3	70	43	45 20
3,8	1,2	69	19	60
7,9	1,8	72	41	44
6,1	1,7	69	35	48
6,6	1,7	72	39	48 30
8,6	2,9	66	40	43
4,5	1,2	70	26	54
4,6	1,7	75	39	55
8,3	2,8	74	45	41 20
7,2	5,7	65	49	33
$\bar{x} = 6,7$	2,0	70,3	38,6	47

TEG - NORMALWERTE IN DEN ERSTEN TAGEN DER TRAGZEIT

Tag	r (Min.)	k (Min.)	m _a (mm)	t _{ma} (Min.)	alpha (°, ')
4/5	4,5	1,2	77	32	61
4/5	6,1	1,9	74	40	52 40
4/5	7,7	2,2	71	43	44
6.	6,8	2,0	73	44	45
6/7	5,4	1,6	74	34	55
6/7	7,3	2,6	67	36	40 20
6/7	7,0	1,8	73	41	48 50
7.	8,4	3,4	70	31	41
7.	8,5	3,7	70	40	39
7/8	5,4	1,6	76	34	55 20
7/8	6,0	2,3	74	36	51
8.	7,4	2,5	67	40	41 20
8.	8,3	2,5	68	43	40
9.	5,9	2,8	72	36	47 20
9.	8,3	3,2	65	43	26 20
9.	8,6	3,5	70	47	40
9.	8,7	2,6	66	44	38
9.	9,4	4,4	61	49	33
9/10	11,2	4,2	62	45	29
9/10	8,0	2,6	62	39	38
$\bar{x} =$	7,4	2,6	69,6	39,8	43 40

TEG - NORMALWERTE VON RATTEN VOM 11. - 18. TAG
DER TRAGZEIT

r (Min.)	k (Min.)	m _a (mm)	t _{ma} (Min.)	alpha(° , ')
6,1	1,6	78	36	55 20
7,5	2,7	66	40	41
9,5	2,9	67	45	35
9,1	3,2	64	44	35
7,7	2,0	68	47	41
8,6	2,2	68	36	41 40
8,6	4,6	66	41	36
8,5	2,4	69	46	40
9,6	2,5	60	43	34
8,6	5,0	75	44	37 40
8,5	3,1	77	50	41
8,9	3,5	68	43	35 20
9,3	3,5	66	45	34
6,2	3,2	71	38	44 20
7,3	3,2	77	45	47
6,3	2,1	78	41	52
8,9	2,3	67	48	38
6,5	2,9	73	49	46
9,7	3,3	67	42	37
9,0	2,8	66	45	37
$\bar{x} = 8,2$	2,9	69,5	43,4	40 20

TEG - NORMALWERTE VON HOCHTRÄCHTIGEN RATTEN
20. - 22. TAG DER TRAGZEIT

r (Min.)	k (Min.)	m _a (mm)	t _{ma} (Min.)	alpha(° , ')
11,4	3,3	73	44	36
12,2	2,9	73	49	35
13,8	6,3	70	55	27 20
15,8	6,2	72	59	28 20
8,8	3,0	76	46	41
11,5	3,1	73	45	36
10,0	4,1	65	46	31 20
12,8	7,8	72	66	26 20
12,1	3,0	71	49	34
13,6	4,6	69	54	27 20
11,0	3,2	66	45	32 40
13,6	5,0	60,5	52	27 20
11,3	5,4	68	46	28 20
13,1	5,5	50,5	49	26
11,4	4,0	64	50	30 20
12,6	7,7	76	65	28 20
12,1	5,2	77	56	32
11,1	5,7	75	56	33
16,5	5,6	76	58	26 40
7,3	3,6	75	56	41 20
$\bar{x} = 12,1$	4,7	70,1	52,3	31 20

TEG -WERTE IM VERHÄLTNIS ZU FIBRINOGEN UND THROMBOZYTENZAHL

Tag	r (Min.)	k (Min.)	m _a (mm)	Fibrinogen (mg/cc)	Thrombozyten (Tausend)
0	4,6	1,7	75	2,109	1.003
0	8,3	2,8	74	1,615	770
0	7,2	5,7	65	2,513	800
0	3,0	1,0	78	3,591	1.119
0	7,0	2,7	75	4,237	936
0	5,8	1,8	71	3,838	800
0	7,3	1,8	70	3,002	725
0	7,8	2,3	68	2,498	837
0	7,5	2,1	72	2,147	1.012
4/5	4,5	1,2	77	3,676	621
4/5	7,7	2,2	71	3,895	1.183
4/5	6,1	1,9	74	3,990	1.029
4/5	-	-	-	2,470	-
6.	6,8	2,9	73	3,467	559
6.	-	-	-	2,945	600
6/7	5,4	1,6	74	2,878	642
6/7	7,3	2,6	67	2,755	769
7.	8,5	3,7	70	4,009	680
7.	8,2	3,4	70	4,066	472
7.	-	-	-	3,116	813
7/8	5,4	1,6	76	2,983	651
7/8	6,0	2,3	74	3,135	650
9.	8,3	3,2	64	2,394	992
9.	9,4	4,4	61	2,280	982
9.	8,6	3,5	70	2,356	1.127
11/12	6,1	1,6	78	3,116	600
11/12	7,5	2,7	66	2,565	756
13/14	9,5	2,9	66	3,035	1.063
13/14	9,1	3,2	64	2,736	1.111
13/14	7,7	1,2	68	2,755	1.100
21/22	12,6	7,7	76	4,465	871
21/22	12,1	5,2	77	4,693	798
21/22	11,1	5,7	75	5,244	1.057
21/22	16,5	5,6	76	5,330	960
21/22	11,9	4,6	76	4,940	815
21/22	7,3	3,6	75	4,994	856

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Bickenbach danken für das Interesse, das er meiner Arbeit entgegengebracht hat.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Priv. Doz. Dr. H. Ludwig, der mir das Dissertationsthema überlassen und mich bei der Durchführung der Arbeit wesentlich unterstützt hat.

LITERATUR

1. AUDIER, M., SERRADIMIGNI, A.:
Savoir interpréter un thrombelastogramme ou l'exploration précise de la coagulation du sang.
Librairie Maloine, Paris, 1962.
2. BELLER, F. K.:
Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen.
Verlag Ambr. Barth, Leipzig 1957.
3. BELLER, F. K., KOCH, Fr., MAMMEN, E.:
Thrombelastographische Untersuchungen bei isolierten Störungen der Vor- und ersten Phase der Blutgerinnung. Blut 2, 112, 1956.
4. BURHOE, S. O.:
Methods of securing blood from rats. Jour. Heredity 31, 445 - 448, 1940.
5. CAPPELLETTI, G.:
Proposta di un indice thrombelastografico nella diagnostica clinica. Haematologica (Pavia) 43, 185, 1958.
6. CHARBIT, G., CHOUKROUN, J.:
Interêt de la Thrombelastographie dans la maladie thrombembolique du post partum et au cours de la grossesse. Revue du praticien 12, 2947, 1962.
7. DEUTSCH, E.:
Zum Thema Fibrinolyse. Schweiz. Med. Wschr. 90, 1252, 1960
8. FARRIS, E., GRIFFITH, J. Q.:
The rat in laboratory investigation. Hafner publishing Company, N. Y. 1962.
9. FEISSLY, H., LÜDIN, H.:
Thrombozytenzählmethode im Phasenkontrastmikroskop. Revue d'Hématologie. 4 (3), 481, 1949.
10. FISCHER, DURAFFOURD, DELLA SANTA:
Modes d'expression du thrombelastogramme. Praxis 43, 610, 1954.
11. GOLDECK, H., HERRNRING, RICHTER, U.:
Die 24 - Stunden - Periodik der Thrombozyten. Dtsch. Med. Wschr. 1950, 702.

12. HARTERT, H.:
Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen
Untersuchungsverfahren. *Klin. Wschr.* 26, 577, 1948.
13. HARTERT, H.:
Die Thrombelastographie in der Differentialdiagnose der
haemorrhagischen Diathesen. *Schw. Med. Wschr.* 1949, 318.
14. HARTERT, H.:
Die Thrombelastographie. Eine Methode zur physikalischen Analyse
des Blutgerinnungsvorgangs. *Z. exper. Med.*, 117, 189, 1951.
15. HARTERT, H.:
Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie:
I) Physiologische und methodische Grundlagen der TEGraphie.
Dtsch. Arch. klin. Med. 199, 284, 1952.
II) Die Thrombozytopathien. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 199, 293, 1952.
16. HARTERT, H.:
Über die Technik der thrombelastographischen Bestimmungen.
Atti Pavia 1954, 15.
17. HARTERT, H., SCHAEDEER, J. A.:
The physical and biological constants of thrombelastography.
Biorheologie 1, 31, 1962.
18. JAMAIN, B., LEROUX, M. E., LETESSIER, A., MUSELET, J.:
La thrombodynamographie au cours de la grossesse, de l'accouchement
et des suites de couche. *Sem. Hôp. Paris* 35, 1378 SP 288, 1959.
19. JÜRGENS, J.:
The significance of the Hagemann-Factor for the effect of wettable
surface on Thrombocytes. *Thromb. Diath. haemorrh.* VII, 1/2, 48, 1962.
20. JÜRGENS, J., BELLER, F. K.:
Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse. Georg Thieme,
Stuttgart 1959.
21. ISRAELS, L. G., FOERSTER, J. and ZIPURSKY, A.:
The coagulation defect in Hypervitaminosis A in rats. *Thromb.*
Diath. haemorrh. VII, 1/2, 159, 1962.
22. KLINKE, K.
Zunahme des Streulichts bei der Blutgerinnung. *Zschr. exper.*
Med. 77, 706, 1931.

23. KOLB, E., MÜLLER, A.:
Zum Vorkommen und zur Bestimmung des Fibrinogens im Plasma von
Haussäugetieren. Zbl. f. Veterinärmed. 6, 14, 1959.
24. LEROUX, M. E.:
La thrombélazographie. Garcia, Asnières, Thèse, Paris 1957.
25. LEROUX, M. E., SAMAMA, M. dans:
COLLOQUE SUR LA TEG, PARIS 1958. Compte rendu, Sang 31, 65, 1960.
26. DE NICOLA, P.:
Diagnostischer Wert der Thrombelastographie. Triangel 4, 136,
1959/60.
27. DE NICOLA, P., CAPPELLETTI, G., SARTORI, S.:
Untersuchungen über die Artspezifität der Blutgerinnung bei einigen
Säugetieren. Schweiz. Med. Wschr. 1957, 1223.
28. DE NICOLA, P., MAZZETTI, G. M.:
Evaluation of thrombelastography. Amer. J. clin. Pathol. 25, 447,
1955.
29. DE NICOLA P., MAZZETTI, G. M.:
TEG - observation in the characteristics of hemophilic, thrombocyto-
penic and heparinized blood. Blood 11, 71, 1956.
30. DE NICOLA, P., MAZZETTI, G. M.:
Experimenteller und klinischer Beitrag zur Charakterisierung der
thrombophilen Zustände. Dtsch. Arch. klin. Med. 203, 300, 1956.
31. OGSTON, D., McDONALD, G. A., FÜLLERTON, H. W.:
The influence of anxiety in tests of blood-coagulability and
fibrinolytic activity. Lancet 1962, 521.
32. SCOTT, R., THOMAS, W. H.:
TEG - studies of fibrinolysis in rats. Federation proceedings 19,
I, 17, 1960.
33. SERRADIMIGNI, A.:
Les variations du rapport am / r+k du thrombélastogramme au
cours du traitement anticoagulant. Arch. Mal. Coeur 53, 796,
1960.
34. WERNER:
Zitiert nach FARRITH und GRIFFITH.

35. WILLE, P. :
Untersuchungen über Einfluß von Operationen und Narkose auf die
Thrombozytenfunktionen. Ztschr. f. Geb. und Gyn. 155, 224, 1960.
36. WRIGHT, H. P. :
The adhesiveness of blood platelets in normal subjects with varying
concentrations of anticoagulants. LANCET 1956, 306.
37. ZIEGLER, H. :
Änderung der elektrischen Leitfähigkeit während der Blutgerinnung.
Inaug. -Diss. Freiburg 1944.

LEBENS LAUF

Am 28. Januar 1941 wurde ich als Sohn des Sachbearbeiters Josef Remberger und seiner Ehefrau Emma, geborene Steinberger, in München geboren. Von September 1947 bis Juli 1951 besuchte ich hier die Volksschule. Ab September 1951 wechselte ich auf das Humanistische Wittelsbacher Gymnasium über, wo ich im Juli 1960 die Reifeprüfung ablegte. Im November 1960 begann ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Hier legte ich nach 2 Semestern die naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach weiteren 3 Semestern die Ärztliche Vorprüfung ab. Von September 1963 bis April 1964 studierte ich an der école de Médecine in Paris, anschließend kehrte ich wieder an die Münchner Universität zurück. Von Juli bis Oktober 1964 arbeitete ich als Interne im K-W-Hospital in Kitchener / Ontario. An der Münchner Universität legte ich von März bis Juni 1966 das Medizinische Staatsexamen ab. Seitdem bin ich als Medizinalassistent am Städt. Krankenhaus München-Harlaching bei Prof. Schrader beschäftigt.

